

## Un patient infecté par le VIH très, très essoufflé...

B. Mégarbane<sup>1</sup>, C. Fromont<sup>1</sup>, I. Nion<sup>1</sup>, I. Chary<sup>1</sup>, O. Axler<sup>1</sup>,  
A. Slama<sup>2</sup>, M. Brivet<sup>2</sup>, P. Rustin<sup>3</sup>, A. Munnich<sup>3</sup>, F. Brivet<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service des urgences médicales et de réanimation médicale, hôpital Antoine-Béclère, 92141 Clamart cedex ;

<sup>2</sup> service de biochimie, hôpital de Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre ;

<sup>3</sup> service de génétique, unité Inserm U393, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris

Expert-consultant : G. Grateau

Service de médecine interne, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04

### LES FAITS CLINIQUES

Un patient âgé de 36 ans, infecté par le VIH (VIH+), consulte pour dyspnée apparue depuis quelques heures. Il n'a jamais fait d'infections opportunistes. Son taux de lymphocytes T CD4+ est à 500 mm<sup>3</sup>. Il est traité par ddI (Videx®), d4T (Zerit®) et propranolol (Avlocardyl®) pour une tachycardie.

Vingt-quatre heures avant l'hospitalisation actuelle, il consulte pour une asthénie évoluant depuis sept jours, accompagnée de nausées et de douleurs abdominales. Les examens biologiques montrent une cytolyse hépatique (habituelle) et une atteinte pancréatique (tableau I). L'échographie abdominale est normale.

Aux urgences, le patient est parfaitement conscient et orienté, polypnéique (fréquence respiratoire à 26/min), hypotherme (34 °C), sans signe de choc (tension artérielle à 105/60 mmHg, fréquence cardiaque à 107/min). Il se plaint de douleurs abdominales et a une haleine cétonique. L'examen clinique est dans la limite de la normale.

Les gaz du sang artériel montrent un pH à 6,9, une PaO<sub>2</sub> à 17 kPa, une PaCO<sub>2</sub> à 1,1 kPa et des bicarbonates à 1,6 mmol/L. L'ionogramme sanguin retrouve une natrémie à 139 mmol/L, une kaliémie à 4,6 mmol/L et une chlorémie à 102 mmol/L. La glycémie est à 2,2 mmol/L, la créatininémie à 86 mmol/L et l'urée à 6,1 mmol/L.

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à 21 600/mm<sup>3</sup> dont 80 % de polynucléaires neutrophiles, sans autres anomalies. Sur le bilan hépatique, il existe une cytolysé avec cholestase à biliruline conjuguée (tableau I).

Tableau I. Évolution des paramètres biologiques au cours de l'hospitalisation.

Paramètre		j1	Admission	j2	j3	j4
Na	mmol/L	135	139	129	132	138
K	mmol/L	4,2	4,6	6,5	6	3,8
Cl	mmol/L	94	102	106	107	101
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/L	19	5	5	6	9
Protidémie	g/L	78	87	49	29	37
Créatinine	mmol/L	86	120	161	308	201
SGOT/SGPT	UI/L	303/192	210/206	98/114	210/52	492/34
Bilirubine	UI/L	45	20	21	36	69
Lipase	UI/L	421	508	750		
TP	%	75	39	31	22	
Leucocytes	/mm <sup>3</sup>	15 100	21 600		7 100	
Plaquettes	/mm <sup>3</sup>	256 000	334 000		65 000	
Hémoglobine	g/dL	17	18,8		11,9	
Lactate	mmol/L		17,3	15	14	27
Pyruvate	mmol/L		0,5		0,2	
βOH-butyrate	mmol/L		4,6	1,5	1,5	
Acétoacétate	g/dL		0,5		1,2	

La lipase est augmentée à 508 UI/L (N < 60), les CPK normaux et les LDH à 925 UI/L (N < 423). Les corps cétoniques sont négatifs à la bandelette urinaire. Les lactates sont à 17,3 mmol/L. La radiographie de thorax et l'électrocardiogramme sont normaux. Les hémocultures et l'ECBU sont stériles. Le taux de prothrombine est abaissé (39 %), le temps de céphaline activé allongé (70/33 s), le facteur V à 50 % et les D-dimères négatifs. La recherche de toxiques est négative. Les corps cétoniques sanguins mesurés à l'arrivée sont les suivants : β-hydroxybutyrate à 4,7 mmol/L et acétoacétate à 0,5 mmol/L.

**Tableau II.** Évolution des paramètres de l'équilibre acido-basique en fonction des différents traitements symptomatiques effectués.

Thérapeutiques	pH	PCO <sub>2</sub> (kPa)	PO <sub>2</sub> (kPa)	Bicarbonate (mmol/L)	Corps cétoniques (mmol/L)	Lactates (mmol/L)
À l'admission	6,90	1,1		1,6	32	17,3
Insuline - glucosé	7,10	1,1		2,6	34	15,8
Bicarbonates 200 mmol	6,96	3,5		5	17	14
Ventilation mécanique	6,75	5,6		4,1	18	14
Hémodialyse	6,8	6,8		13,6	21	20

Le patient est admis en réanimation. Sous insuline et apport glucosé, la cétose se corrige mais l'acidose persiste (*tableau II*).

Une perfusion de bicarbonates en raison d'une hyperkaliémie est également sans effet sur l'acidose lactique. À j2, en raison de l'épuisement respiratoire, le patient est ventilé mécaniquement, sans bénéfice sur l'acidose lactique (*tableau II*).

À j3 se développe un tableau de défaillance multi-viscérale associant un état de choc réfractaire, un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), une anurie et une CIVD. L'épuration extrarénale par hémodialyse se révèle également inefficace sur l'acidose lactique. Le patient décède quatre jours après son admission. Une autopsie avec biopsie hépatique post mortem est alors effectuée (*tableau II*).

### Avis de l'expert-consultant

Cette observation peut être découpée en trois parties :

1. Un homme de 36 ans, infecté par le VIH, est traité par Videx® et Zerit®, avec des lymphocytes CD4 à 500/mm<sup>3</sup>.
2. Il est affecté d'une maladie aiguë avec des signes digestifs puis une dyspnée. On découvre une acidose métabolique sévère et une insuffisance hépatique.
3. La maladie est fatale en quatre jours, par défaillance multi-viscérale.

Je prendrai comme base de discussion l'acidose métabolique que révèle cette dyspnée [1]. Il s'agit d'une acidose métabolique pure. Le trou anionique est élevé :  $139 - (102 + 5) = 32$  mmol/L ( $N < 18$ ). Il y a donc des anions indosés dans le sang. L'odeur cétonique de l'haleine suggère la présence de corps cétoniques, confirmée par le dosage sanguin. Il existe en plus une élévation majeure des lactates.

La cétose n'est pas due à une carence en insuline puisque la glycémie est élevée ; il n'y a pas d'argument pour une cétose alcoolique. Deux facteurs peuvent avoir contribué à la cétose : le jeûne et une atteinte hépatique. Ce n'est pas une acidose lactique de type A : hypoxémie ou défaillance circulatoire aiguë ; il s'agit donc d'une acidose lactique de type B, habituellement d'origine hépatique. Rien n'évoque ici une production accrue de lactate par le muscle ou une tumeur.

Les principaux toxiques ont été éliminés.

Il n'y a pas d'antécédent de maladie hépatique et l'examen initial ne montre rien en faveur d'une maladie chronique du foie. Il s'agit donc plutôt d'une affection aiguë du foie. Toutefois, les sérologies des virus VHB et VHC sont inconnues. Cette maladie est caractérisée par une cytolysse modérée et une insuffisance hépatique profonde.

Cette insuffisance hépatique aiguë avec acidose métabolique, élévation des lactates et des corps cétoniques traduit probablement une atteinte mitochondriale. Dans le foie, l'atteinte mitochondriale se complique de lésions de stéatose surtout microvésiculaire, par accumulation massive de triglycérides. Le coupable est vraisemblablement un didéoxynucléoside [2]. Ces molécules ont une toxicité mitochondriale, surtout par atteinte de l'ADN. Il existe peut-être des facteurs associés : maladie hépatique sous-jacente, déficit mitochondrial génétique, carence en thiamine, tumeur.

L'autopsie a probablement montré une stéatose hépatique et des lésions mitochondriales hépatiques, voire musculaires, ou plus diffuses.

- 1 Halperin ML, Goldstein MB. Fluid electrolyte and acid-base physiology. Philadelphia : WB Saunders; 1994.
- 2 Sundar K, Suarez M, Banogon PE, Shapiro JM. Zidovudine-induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of two patients and review of the literature. Crit Care Med 1997 ; 25 : 1425-30.

### DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Il s'agit d'une acidose métabolique responsable d'un trou anionique à 32 mmol/L, avec élévation des lactates et des corps cétoniques.

L'anamnèse et l'examen clinique écartent les diagnostics d'acidose lactique secondaire à un bas débit, à une hypoxie sévère ou à un sepsis. Malgré l'élévation des corps cétoniques, le taux normal de glycémie ne plaide pas pour l'hypothèse d'un diabète secondaire à une pancréatite aiguë. L'hypothèse d'une hyperlactacidémie secondaire à une insuffisance hépatocellulaire fulminante paraît également peu probable du fait d'un facteur V à 50 % et de l'absence d'encéphalopathie hépatique. La négativité des dosages d'acide acétylsalicylique, d'éthanol, de méthanol et d'éthylène glycol éliminent une cause toxique.

**Tableau III.** Étude de la chaîne respiratoire sur un homogénat de foie obtenu par biopsie hépatique post mortem immédiate.

Complexes	Patient	Valeurs normales
I (NADH ubiquinone oxydoréductase)	2*	10-40
II (succinate ubiquinone oxydoréductase)	220	69-276
III (ubiquinol cytochrome C oxydoréductase)	43	84-335
IV (cytochrome C oxydase)	58	89-353
V (ATPase)	28	40-155
II + III (succinate cytochrome C réductase)	14	37-144
Citrate synthétase (matrice mitochondriale)	71	36-140
Fumarase (cytoplasme + matrice mitochondriale)	526	198-509
Lactate deshydrogénase (cytoplasme)	839	692-2 681

\* Résultats exprimés en nmol/min/mg de protéines.

L'augmentation du rapport lactate/pyruvate (35, normale entre 8 et 10) et du rapport  $\beta$ -hydroxy-butyrat/acétoacétate (9, normale entre 1,4 et 4,4) oriente alors le diagnostic vers l'hypothèse d'un dysfonctionnement cellulaire, essentiellement hépatique, avec atteinte des capacités oxydatives des mitochondries. Deux arguments biologiques confirment cette hypothèse :

- la diminution de la consommation d'oxygène mesurée in vitro par les lymphocytes périphériques en présence de pyruvate : 2,1 nmol d'O<sub>2</sub>/min/mg de protéines (normale : 5 à 8,4) ;
- la baisse des complexes I, III, IV et V de la chaîne respiratoire, dosés par spectrophotométrie sur un homogénat de foie obtenu à partir de la biopsie hépatique postmortem immédiate, alors que le complexe II reste normal (tableau III).

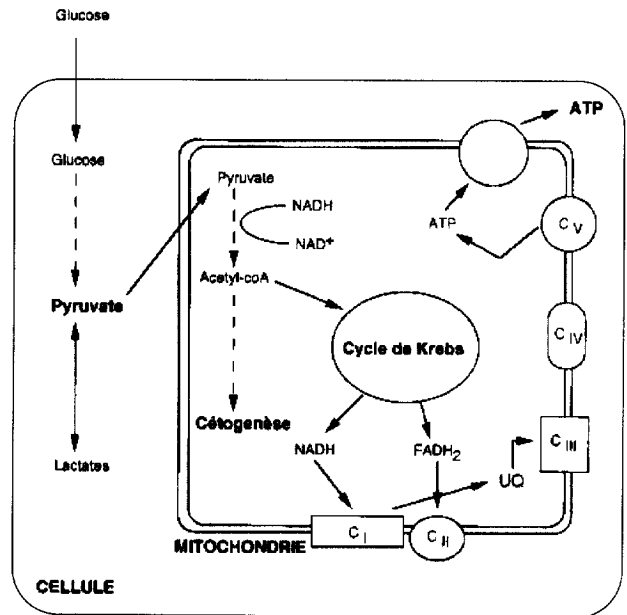
L'étiologie, en l'absence de cytopathie mitochondriale héréditaire, est la toxicité directe des antirétroviraux sur le fonctionnement mitochondrial.

## DISCUSSION

L'hyperlactacidémie au cours des traitements antirétroviraux, en l'absence d'état de choc, de convulsions ou de prise de toxiques, a été attribuée, sans documentation formelle jusqu'à présent, à un dysfonctionnement mitochondrial [1-5].

La mitochondrie joue un rôle primordial dans la respiration cellulaire, permettant la synthèse d'ATP, à partir de l'oxydation de différents métabolites, dont le glucose (figure 1). Elle possède un matériel génomique maternel sous forme d'ADN bicaténaire circulaire.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase virale inhibent l'ADN polymérase  $\gamma$ , seule impliquée dans la réplication de cet ADN mitochondrial, contrairement aux autres ADN polymérases  $\alpha$  et  $\beta$  [2, 3]. Le déficit des complexes I, III, IV et V de la chaîne respiratoire, formées d'enzymes codées par



**Figure 1.** Représentation schématique de la chaîne respiratoire mitochondriale.

l'ADN mitochondrial et non du complexe II, d'origine nucléaire, confirme cette hypothèse. Ainsi, l'inhibition du métabolisme oxydatif mitochondrial augmente la glycolyse et la production d'acide lactique. La stéatose hépatique observée à l'examen histologique pourrait être due au dysfonctionnement de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale.

Des acidoses lactiques accompagnées d'anomalies hépatiques ont été rapportées au cours de traitements par zidovudine (24 cas), ddI (neuf cas) et d4T (six cas) [1, 5]. Des signes mineurs, tels que fatigue ou nausées, sont fréquents avant l'apparition de l'acidose lactique, qui

survient en quelques heures. Elle précède la défaillance viscérale multiple et hépatique. Le mortalité est élevée (68 %) mais, en cas d'acidose lactique moins sévère, des survies ont pu être observées [1, 5]. La réintroduction de lamivudine associée à l'indinavir a été possible [5].

En pratique clinique, nous soulignons, chez les patients VIH+ sous traitement antirétroviral, l'intérêt du dosage des lactates en cas d'apparition d'effets secondaires spécifiques, telles une myopathie, une neuropathie ou une anémie sévère, mais également en cas d'asthénie ou de dyspnée inexpliquées. En cas d'hyperlactacidémie, les antirétroviraux doivent être arrêtés afin d'éviter l'évolution fatale potentielle. L'étude de la chaîne respiratoire lymphocytaire pourrait apporter une certaine aide clinique.

## RÉFÉRENCES

- 1 Sundar K, Suarez M, Banogon PE, Shapiro JM. Zidovudine-induced fatal lactic acidosis and hepatic failure in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Report of two patients and review of the literature. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1425-30.
- 2 Lewis N, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Medicine* 1995 ; 1 : 417-22.
- 3 Styrt BA, Piazza-Hepp TD, Chikami GK. Clinical toxicity of antiretroviral nucleoside analogues. *Antiviral Res* 1996 ; 31 : 121-35.
- 4 Brinkman K, Ter Hafstede HJM, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998 ; 12 : 1735-44.
- 5 Scalfano P, Cheseaux JJ, Buchwalder PA, et al. Severe transient lactic acidosis during prophylactic zidovudine treatment. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 247-50.